



Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO I

FERNANDA SCOFIELD BERBET

Brasília -2003



Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO I

FERNANDA SCOFIELD BERBET

Monografia apresentada como requisito para a conclusão
do curso de Biologia do Centro Universitário de Brasília.

Orientação: Professora Adrienne de Paiva Fernandes (UniCEUB)

Brasília –2º Semestre /2003

DEDICATÓRIA

Dedico a minha monografia primeiramente a Deus, pois o senhor se fez presente em todos os momentos firmes e trêmulos; e ao longo do caminho pude sentir sua mão na minha me incentivando e apoiando-me nessa jornada. Ao meu marido dedico não somente a minha monografia, mas todo meu amor e gratidão pelas inúmeras renúncias que fizeste por mim; pelo apoio e conforto nos momentos de angústia, e incentivo nas horas de indecisão é um enorme prazer dividir com você as alegrias e os méritos desta conquista. A minha amada mãe por me mostrar o valor da educação, a vovó Diva por me dar tanto incentivo e carinho, a minha madrinha e tia Ana por me apoiar na escolha do meu curso, minha irmã Amanda que me deu tanta força e minha prima Suellen por ouvir tantos ensaios de seminários e apresentações em geral.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Adrienne de Paiva Fernandes pois, quando deveria ser simplesmente professora, foi mestra. Que quando devirá ser simplesmente mestra foi minha amiga e em sua amizade me deu compreensão e me incentivou a seguir esse trajeto.

As minhas amadas amigas Kenya Carla, Andréia Borges, Claudia Alves e Daniella do Nascimento, a amiga Raí pela compreensão e força durante meu curso, minha Madrinha Cida Costa por todo carinho e zelo com a minha vida profissional.

Aos meus professores, Cláudio Henrique Cerri e Silva e Marcelo Ximenes por toda atenção e paciência ao longo do semestre.

Aos funcionários que no desempenho de suas obrigações, contribuíram para minha graduação e souberam cultivar com carinho, minha amizade singela.

E em especial, meu padrinho João Herculino de Souza Lopes Júnior pelo apoio e carinho com a minha graduação e ao seu pai João Herculino de Souza Lopes (in memoriam).“ Você partiu antes que este momento tão esperado chegasse. Partiu deixando uma saudade imensa, um vazio às vezes sufocante. Hoje especialmente, a saudade é mais forte, mas a lembrança de sua voz amiga, de seu abraço forte. É esta saudade que me dá certeza de que você estará sempre ao meu lado”.

E minha professora Betinha que me apoiou e me tranquilizou na apresentação da minha monografia..

RESUMO

Uma reação de Hipersensibilidade do Tipo I ocorre quando um indivíduo produz anticorpo IgE em resposta a um alérgeno inócuo promovido por um encontro subsequente com o mesmo alérgeno. A distinção entre uma resposta do tipo imediata e de uma resposta normal, é que as células plasmáticas secretam IgE que geralmente causa destruição tecidual, doenças alérgicas e desconforto ao organismo sensibilizado. As reações do Tipo I são classificadas em atopias e anafilaxias. São formas diferentes de doenças alérgicas, onde as atopias acontecem mais freqüentemente possibilitando um diagnóstico para minimizar o quadro clínico. As reações anafiláticas são formas mais severas e rápidas, e em alguns casos levam o alérgico a óbito. A diferença de resposta alérgica está no modo como é desencadeada a Hipersensibilidade Imediata, sendo o fator genético o mais envolvido nessa reação imunológica; pois de certa forma a hereditariedade genética relaciona-se com os demais fatores desencadeadores de alergia. As atopias estão se prevalecendo em países Ocidentais desenvolvidos, tornando-se um grande transtorno para população Européia e Norte americana, e um problema de saúde pública deste século, que chega a atingir 40% da população ocidental.

Estudos sobre o alelo HLA estão em fase de experimentação, com o intuito de modificar esse genoma e evitar a produção de IgE em quase todos os tipos de alergias.

Palavras- chave: Produção de IgE, Alelo HLA/MHC II, Desgranulação de mastócitos, Reações imunológicas e Doenças alérgicas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. Histórico	04
3. Função da Imunoglobulina Classe E em condições normais	06
4. Outras células imunes podem também ligar-se a IgE	07
5. Mecanismo da Hipersensibilidade do tipo I	08
6. Produção de IgE	10
7. As fases da Hipersensibilidade do Tipo I	14
8. Reação Cruzada	15
9. Mediadores da Reação Imediata	16
10. Reações Locais e Sistêmicas de Tipo I	18
11. Fatores genéticos que predispõem a Hipersensibilidade do Tipo I	22
12. Testes que detectam as alergias	24
13. Terapia para a hipersensibilidade Tipo I	25
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

As respostas imunológicas que ocorrem nos organismos possuem a capacidade de identificar e diferenciar os componentes moleculares das moléculas de um patógeno (Parham 2001). O que diferencia as respostas imunológicas normais de uma reação de hipersensibilidade é a excessividade do mecanismo imunológico, que em geral causa destruição tecidual, doenças e desconforto ao organismo prejudicado; enquanto as respostas imunológicas normais agem com a finalidade de remover o antígeno sem causar muito dano ao tecido (Sharon 2000).

Geralmente as reações de hipersensibilidade são desencadeadas pela interação do antígeno com receptores de antígenos complementares preexistentes, manifestando-se em minutos ou dias após o contato (Goldsby *et al* 2002).

As reações de hipersensibilidade são caracterizadas em grande parte como respostas imunológicas secundárias ou de memória em indivíduos previamente sensibilizados. Essa caracterização ocorre através dos receptores de antígenos que promovem uma ativação prévia de célula B e T específica, dando origem aos plasmócitos secretores de anticorpos e células T ativadas, bem como a célula B e T de memória (Janeway *et al* 1999). Coombs e Gell, descreveram quatro tipos de reações de hipersensibilidade no início deste século, que podem ser classificadas segundo a forma de reação imunológica.

A hipersensibilidade do tipo I ou hipersensibilidade mediada por IgE (imediate) pode ser definida através das imunoglobulinas de classe E ou IgE, que ocupam os receptores de mastócitos em poucos minutos de exposição ao alérgeno. Um antígeno multivalente junta-se e liga-se a IgE ativando e desgranulando os mastócitos. Os mediadores pré-formados são liberados, causando vasodilatação, contração do músculo liso visceral, estimulação da secreção de muco pelas glândulas do corpo e aumento da permeabilidade vascular, provocando uma inflamação tissular (SBI 2003).

Essa reação imediata pode ocorrer em minutos após o contato com o antígeno. Porém, alguns metabólitos do ácido aracdônico, citocinas e outros

mediadores induzem a fase tardia da resposta inflamatória que geralmente acontece horas depois (Benjamini *et al* 2002).

A hipersensibilidade do tipo II é descrita através da reação citotóxica que envolve uma reação entre IgG ou IgM contra antígeno, aderido a célula do órgão afetado. Isso em geral resulta na ativação da cascata do complemento e destruição da célula a qual o antígeno está aderido. Um exemplo seria a anemia hemolítica ou doença hemolítica do recém – nascido (Patoart 2003).

Os complexos imunes são capazes de desencadear uma ampla variedade de processos inflamatórios interagindo com o sistema complemento, originando C3a e C5a ou anafilatoxinas, que estimulam a liberação das aminas vasoativas incluindo a histamina e fatores quimiotáticos para os mastócitos e basófilos. Assim, a hipersensibilidade do tipo III ocorre devido o resultado da interação de anticorpos IgG ou IgM preexistentes com antígenos solúveis, produzindo complexos antígeno-anticorpo que não são facilmente removidos pelo sistema imunológico (Miranet 2003). Por esse motivo, a hipersensibilidade tipo III é também denominada hipersensibilidade por imunocomplexos.

Por último a do tipo IV, que são as hipersensibilidades mediadas diretamente por células, mais especificamente pelos linfócitos T. É a que ocorre na tuberculose e na maioria dos granulomas causados por microrganismos de baixa virulência. O linfócito T entra em contato com antígeno dos microrganismos transformando-se em TH1, passando a secretar uma série de citocinas que atuam diretamente no tecido, destruindo-o (Benjamini *et al* 2002).

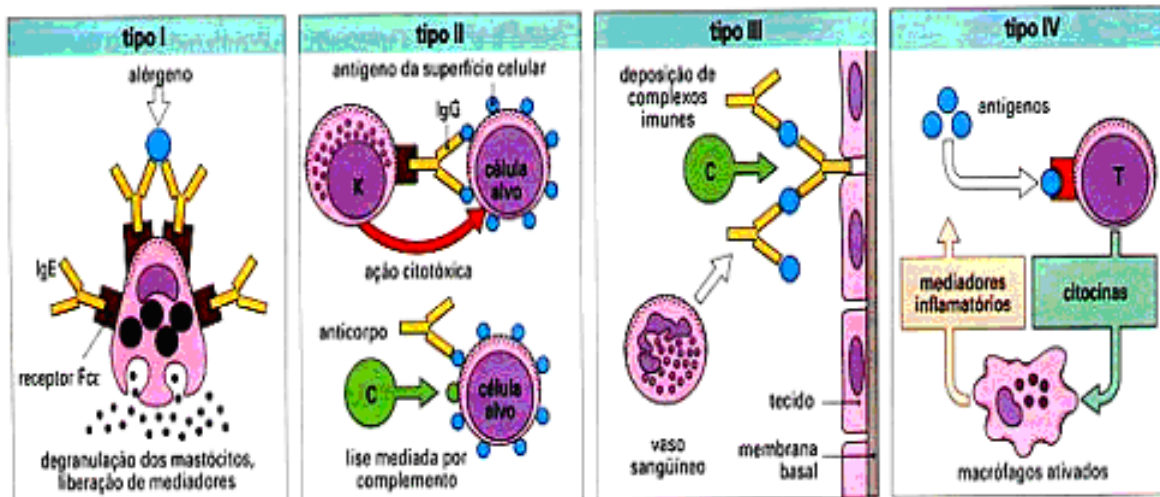


Figura 1. Mecanismos dos quatro tipos de Hipersensibilidade. Fonte: Roitt *et al* 1999.

Dados norte americanos demonstram que as doenças alérgicas estão prevalecendo em países ocidentais desenvolvidos, e estão se tornando a maior causa de ausências em escolas e empregos. Pesquisas Inglesas mostraram que as alergias representaram um problema de saúde pública do século XXI, estimativas apontam que 40% da população de um país ocidental sofrem de alergias, incluindo 10 % da população infantil (Reedbusiness 2003).

Estudos recentes sugerem um padrão de herança de uma doença mediante observação de seu modo de distribuição nas famílias. A ausência ou a presença de asma, atopias no geral e IgE sérica alta podem ser usadas. (Nagura & Gershwin 2002).

Foram observadas nos estudos, diferenças nas subunidades alfa da IL-4, na cadeia beta do receptor com alta afinidade para IgE e no receptor beta-adrenérgico, colocando em questão se tais diferenças estruturais são responsáveis pela doença em si, por diferentes fenótipos ou pela gravidade da doença (Nagura & Gershwin 2002). Contudo, há um problema crítico no sentido de que o nível basal de IgE pode ser controlado por genes diferentes daqueles responsáveis pela resposta de IgE a alérgenos específicos e isso é evidente pelo fato de que a IgE é detectável na maioria dos humanos, mas a IgE específica não é detectada em todos os indivíduos (Spalding *et al* 2000).

Mesmo nos tempos atuais, os estudos de níveis séricos de IgE, usam análise de segregação, em geral apóiam num modelo hereditário, mas com vários modelos genéticos, incluindo principalmente genes recessivos ou co-dominantes (Whait *et al* 2001). Outros autores de pesquisas mostraram heterogeneidade poligênica, mas nenhum defeito genético. Entretanto, foi feita uma sugestão apoiada pela análise aleatória de famílias, de que um gene recessivo possa ser responsável pelos níveis basais de IgE, enquanto um gene dominante pode estar envolvido nos altos níveis de IgE, conforme verificação feita em famílias de asmáticos (Patoarte 2003).

As alergias geralmente podem ser minimizadas com tratamento adequado, mas em sua maioria não possuem cura, tornando-se assim, um grande transtorno para o doente (Goldsby *et al* 2002).

2. Histórico

A descoberta da reação alérgica a certas toxinas

A capacidade do sistema imunológico em reagir inadequadamente a uma resposta antigênica foi reconhecida logo no início deste século, através das observações feitas pelo Príncipe de Mônaco quando banhistas do Mar Mediterrâneo sofriam com queimaduras das águas – vivas (Goldsby *et al* 2002). Para conter esse problema, o Príncipe solicitou o auxílio de dois cientistas franceses, Paul Portier e Charle Richet .

Após a pesquisa ter sido efetuada os cientistas concluíram que a reação dos banhistas pelas picadas das águas-vivas era devida as toxinas liberadas por elas (Goldsby *et al* 2002). Com o intuito de evitar esta reação, os pesquisadores isolaram as toxinas liberadas pelas medusas utilizando-as como um imunógeno na fabricação de vacina para banhistas suscetíveis. Essa era a idéia inicial dos pesquisadores para proteger banhistas com encontros futuros com as medusas perturbadoras .

Classificação da Anafilaxia

Entretanto, essa tentativa se tornou um verdadeiro fracasso; pois para testar a vacina, Portier e Richet injetaram a toxina da água-viva purificada em cães (Roitt *et al* 1999). Esta injeção inicial foi seguida por um reforço de toxinas; em vez de este reforço ter produzido anticorpos contra as toxinas os cães reagiram imediatamente com vômitos, diarreia, asfixia e, em alguns casos, com morte. Ficou bem claro, que isto foi um caso onde os animais super-reagiram ao antígeno.

Portier e Richet classificaram a anafilaxia, com a tradução do grego para significar o oposto de profilaxia, com a intenção de descrever esta super-reação (Scroferneker & Pahlmann 1998). Subseqüentemente, Richet foi contemplado com o prêmio Nobel de Medicina em 1913, por seu trabalho sobre anafilaxia. Clemens Von Piquet também realizou estudos sobre alergia, e definiu o termo como “ Uma capacidade alterada do corpo de reagir sobre uma substância estranha”, o que era uma definição extremamente ampla, incluindo todas as reações imunológicas (Benjamini *et al* 2002).

A classificação das hipersensibilidades

As reações de hipersensibilidade foram classificadas em quatro tipos por Coombs e Gell e não por Piquet. Alergia freqüentemente enquadra –se como hipersensibilidade do tipo I ou reação de hipersensibilidade imediata, ou mediada por IgE, diferenciando-se, assim das demais reações imunes (Scroferneker & Pahlmann 1998).

3. Função da Imunoglobulina Classe E em condições normais

Mastócitos e basófilos são dois tipos de células semelhantes que contribuem para a resposta imunológica através da liberação de um grupo de mediadores inflamatórios, que induzem o recrutamento e acúmulo local de leucócitos (fagócitos, células citotóxicas e linfócitos) e o acúmulo de líquidos contendo moléculas solúveis que participam na resposta imunológica. Esse processo é conhecido como inflamação (Sharon 2000).

A liberação dos mediadores da inflamação por mastócitos e basófilos pode ser desencadeada por IgE, pois mastócitos e basófilos expressam receptores Fc que desempenham funções efetoras, resultando na eliminação do antígeno. Há diferentes tipos de receptores Fc, cada um específico para determinada classe de anticorpo, dois são os receptores da IgE (Parham 2001). Um possui alta afinidade pela IgE humana e liga-se de modo estável a IgE monomérica é o receptor FcERI, é expresso em mastócitos e basófilos. O outro é o receptor FcERII (CD23), que é expresso em eosinófilos, plaquetas, células B. Possui média afinidade pela IgE humana e não se liga de modo estável à IgE monomérica.

As imunoglobulinas de classe E ligadas não são capazes, por si próprias, de desencadear a liberação de mediadores, porém, têm a capacidade de sensibilizar as células. Por isto, a liberação de mediadores só ocorre quando a IgE pode estabelecer ligações cruzadas com os receptores FcERI (Ratiopham 2003). Entretanto, para que haja a ligação cruzada da IgE com os receptores FcERI, é necessário que ocorra ligação cruzada dos próprios monômeros de IgE através de sua ligação a um antígeno. A ligação cruzada, resulta em transdução de sinais e ativação dos mastócitos e basófilos com conseqüente desgranulação (Janeway *et al* 1999).

Esse processo leva a liberação de mediadores pré-formados que desencadeiam a resposta inflamatória; ou seja, a IgE em condições normais tem o papel de eliminar antígenos, e isso ocorre quando a resposta imunológica cessa, não havendo mais a ligação cruzada da IgE sobre mastócitos ou basófilos (Parham 2001). Acredita-se que a ativação mediada por IgE dos mastócitos, dos basófilos, e dos eosinófilos ativados tenha evoluído para fortalecer a proteção contra os

parasitas que são prevalentes nas regiões tropicais do mundo caracterizando este papel como benéfico.

Os helmintos residentes no intestino liberam alérgenos solúveis que estimulam respostas por IgE e IgG nos tecidos linfóides associados ao intestino; os mastócitos que amadurecem no tecido linfóide intestinal (GALT) são sensibilizados com IgE e migram para a mucosa intestinal onde desgranulam após o contato com o antígeno helmíntico, liberando mediadores que aumentam a permeabilidade vascular e atraem células inflamatórias, inclusive eosinófilos, para o local (Roitt *et al* 1999).

A IgE dos linfonodos também favorece o ataque ao parasita pelos eosinófilos possuidores de receptores Fc para IgE. O complemento e a IgG parasita-específica também chegam ao local como resultado da permeabilidade vascular aumentada provocada por mediadores como a histamina (Goldsby *et al* 2002). Há também um aumento associado na produção de muco pelas células caliciformes na mucosa. Todos esses mecanismos resultam em dano e expulsão do parasita. Esta pode ser a pressão evolutiva responsável pelo surgimento dos anticorpos da classe IgE, com as alergias representando apenas um co-produto indesejável deste passo evolutivo (Hanf *et al* 2003).

Nos países tropicais em desenvolvimento, os parasitas são abundantes e um terço da população mundial está infectada por um ou mais parasitas. Em contraste, nos países desenvolvidos, onde as infecções por parasitas são raras, as respostas de IgE tendem a ser estimuladas pelo contato com substâncias inócuas do ambiente. Em contradição, uma exposição limitada a diversos antígenos ambientais no início da vida tenderia a prevenir a sensibilização a qualquer tipo de alérgeno (Bellou *et al* 2003).

4. Outras células imunes podem também ligar-se a IgE

Eosinófilos e plaquetas normais quando sensibilizados com IgE apresentam uma citotoxicidade aumentada contra alguns parasitas, incluindo esquistossomos. Além disso, estas células podem se tornar sensibilizadas por complexo imunes circulantes contendo IgE em pacientes alérgicos (Roitt *et al*

1999). Estes tipos celulares poderiam contribuir para as respostas alérgicas, uma vez que ambos contêm uma variedade de proteínas e mediadores inflamatórios capazes de exacerbar as reações alérgicas. Evidências recentes mostram que eosinófilos, macrófagos, plaquetas e células de Langerhans expressam ambos os receptores, de baixa e alta afinidade, para IgE (Spalding 2000).

É interessante que as células de Langerhans na pele dos alérgicos com eczema atópico apresentem IgE superfície-ligada, que pode ser importante na apresentação do antígeno-alérgeno para os linfócitos infiltrantes da pele, induzindo, como consequência, reações cutâneas inflamatórias. Estas células de Langerhans, ligantes da IgE, não são encontradas na pele de indivíduos normais ou atópicos sem eczema (Hanf *et al* 2003). Figura 2.

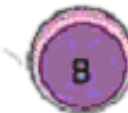
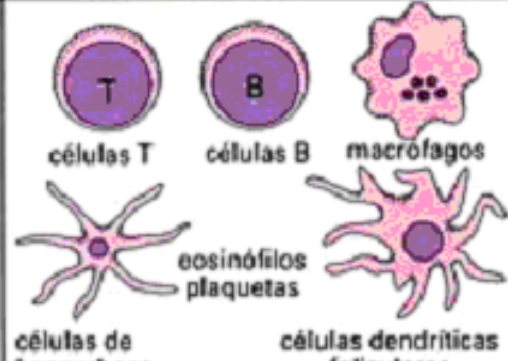
receptores	células	comentário
FcεRIIa	 células B	expressado em células B normais, funciona como fator de crescimento e molécula de adesão
FcεRIIB	 <div> células T células B macrófagos eosinófilos plaquetas células de Langerhans células dendríticas foliculares </div>	induzido por IL-4 em moléculas normais; rotineiramente presente em células T e B, monócitos e eosinófilos, células de Langerhans e células dendríticas foliculares; também pode manifestar FcεRI

Figura.2. Esta figura mostra uma comparação entre os receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos e os receptores de outras células, que possuem uma afinidade mais baixa. Fonte: Roitt *et al* 1999.

5. Mecanismo da Hipersensibilidade do tipo I

Um pré-requisito para uma reação de hipersensibilidade do tipo I é que o organismo tenha produzido anticorpos IgE, quando teve um contato inicial com o antígeno (Parham 2001). Um antígeno ou alérgeno possui todas as características

inerentes de uma reação humoral normal. A diferença entre uma resposta de hipersensibilidade do tipo I de uma resposta normal é que as células plasmáticas secretam IgE ao invés de IgG (Goldsby *et al* 2002).

A ligação da região constante da IgE ao seu receptor de alta afinidade, Fc ϵ RI- é a mais forte das interações anticorpo-receptor, e pode ser considerada para todos os fins práticos como irreversível. Além disso, ao contrário dos outros isotipos, a IgE liga-se ao seu receptor na ausência de antígeno (Sharon 2000). O Fc ϵ RI é expresso constitutivamente pelos mastócitos e pelos basófilos e também por eosinófilos após terem sido ativados por citocinas. Após uma resposta primária de IgE ter se encerrado e o antígeno ter sido eliminado pelos meios usuais, todas as moléculas de IgE específicas para o antígeno que não o encontraram são ligadas por suas regiões Fc ao Fc ϵ RI nessas células (Miranet 2003).

Os complexos estáveis de IgE e de Fc ϵ RI fornecem efetivamente aos mastócitos, aos basófilos, e aos eosinófilos receptores específicos ao antígeno. Todas essas células têm grânulos contendo mediadores inflamatórios pré-formados (Roitt *et al* 1999). Quando o antígeno for encontrado novamente, irá ligar-se aos receptores e ativar as células a liberarem seus mediadores inflamatórios. A desgranulação inicial é seguida pela síntese induzida de uma maior variedade de mediadores.

Duas características importantes diferenciam os receptores de antígenos nos mastócitos, nos basófilos e nos eosinófilos daqueles das células B e T. A primeira é que a função efetora torna-se operacional imediatamente após o antígeno ligar-se ao receptor e não requer uma fase de proliferação e de diferenciação celular. A segunda é que cada célula não está restrita a transportar receptores de uma única especificidade antigênica, mas pode ser portadora de uma variedade de IgE, representando aquela presente na circulação (Benjamini *et al* 2000).

Essas características combinam-se para acelerar e fortalecer a resposta a qualquer antígeno ao qual uma pessoa tenha sido sensibilizada. Quando um desses antígenos penetrarem um tecido, todos os mastócitos próximos que portam

IgE específica para aquele antígeno são ativados para desgranular imediatamente (Udesc 2003).

6. Produção de IgE

Os defeitos na regulação da IgE sofridos pelos indivíduos com alergia, permitem aos antígenos não-parasitários a estimularem, de maneira inapropriada, a produção de IgE, levando a uma reação de hipersensibilidade do tipo I que geralmente causa dano tecidual (SBI 2003).

A produção de IgE é favorecida quando o sistema imunológico é confrontado com pequenas quantidades de antígenos e quando a citocina IL-4 está presente no momento em que as células T CD4 virgens são apresentadas com antígenos. Nessas circunstâncias, as células TCD4 tendem a produzir uma resposta TH2, que então sintetiza mais IL4 e citocinas adicionais, que estimulam as células B a trocar seu isotipo de imunoglobulina para IgE (Parham 2001). Assim, a sensibilização inicial a um alérgeno é favorecida por circunstâncias que promovem a produção de células TH2 específicas para o antígeno e a produção de IgE é desfavorecida por aquelas que produzem células TH1.

A principal função da IL-4 parece ser facilitar a resposta de IgE; em camundongos incapazes de produzir essa citocina, o principal defeito é a redução da síntese de IgE (Bellou 2003).

Apenas alguns antígenos têm a capacidade de ativar células T auxiliares do subgrupo TH2, que produzem níveis elevados de interleucinas, induzindo uma mudança de classe para IgE nas células B; portanto, esses antígenos são considerados alérgenos (Janeway *et al* 2000).

Os alérgenos são, em sua maior parte, proteínas solúveis, de baixo peso molecular que geralmente penetram no corpo através da mucosa por inalação ou ingestão, ou através da pele, geralmente em pequenas quantidades. Por conseguinte, apenas minúsculas quantidades de alérgenos livres devem alcançar os linfonodos locais (Parham 2001).

Uma certa quantidade do alérgeno é provavelmente internalizada por células dendríticas da mucosa e células de Langerhans da pele, que migram então

para os linfonodos locais apresentando o antígeno, aos linfócitos T. Acredita-se que as substâncias não protéicas, como a penicilina, sejam transformadas em alérgenos através de seu acoplamento a proteína do hospedeiro, atuando como haptenos (Goldsby *et al* 2002).

Essas proteínas modificadas do hospedeiro podem ser internalizadas pelas células dendríticas e células de Langerhans, e os peptídeos contendo o hapteno complexados com moléculas de MHC da classe II, podem ser apresentado às células T. Os linfócitos B alérgenos-específicos são ativados pela sua interação com o alérgeno e pelo auxílio das células T, com conseqüente proliferação, diferenciação e mudança para a produção e secreção de IgE (Scroferneker & Pahlmann 1998). O anticorpo IgE alérgeno-específico, bem como alguns dos linfócitos TH2 e B alérgeno-específico ativados e linfócitos de memória, distribuem-se na circulação e, em seguida, dirigem-se para a submucosa e para pele. Nesses locais, as IgEs ligam-se a mastócitos sensibilizando-os (Whait *et al* 2001).

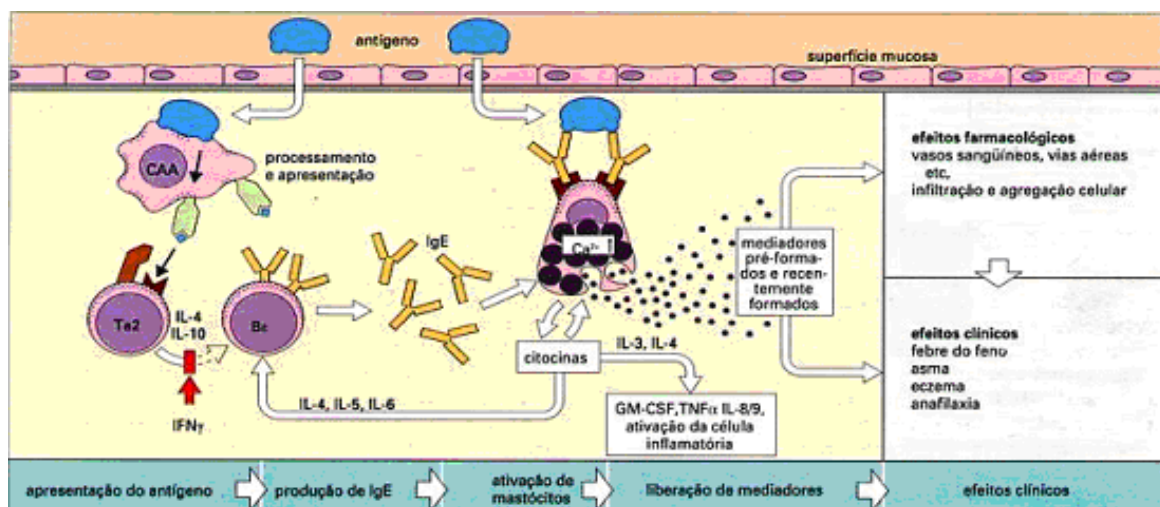


Figura 3. Um exemplo de Mecanismo indutor da Hipersensibilidade tipo I. Fonte: Goldsby *et al* 2002 .

A entrada repetida do alérgeno nos tecidos não apenas desencadeia reações do tipo I, como também ativa e expande ainda mais os linfócitos T e B alérgeno-específicos nos tecidos e linfonodos locais. Por esse motivo, a exposição recorrente a alérgeno quase sempre resulta na intensificação das reações do tipo I.

Embora a desgranulação dos mastócitos seja, geralmente iniciada pela ligação cruzada da IgE ligada, vários outros estímulos podem também desencadear esse processo, incluindo as anafilatoxinas, várias drogas, como a HCTH sintética ou (hormônio adrenocorticotrópico), codeína e morfina (Roitt *et al* 1999).

Os diferentes tipos de Alérgeno que estimulam a síntese de IgE

O termo alérgeno refere-se especificamente aos antígenos não-parasitários que são capazes de estimularem respostas hipersensíveis do tipo I em indivíduos alérgicos (Nagura & Gershwin 2002). Os alérgenos são apenas uma pequena proporção de todas as proteínas que os seres humanos inalam.

A maioria dos alérgenos são proteínas pequenas e solúveis que estão presentes em partículas ressecadas de materiais derivado de plantas e de animais, como os grãos de pólen, uma mistura de pêlos de gatos, saliva e fezes secas de ácaros de poeira doméstica (Reedbusiness 2003). As partículas ressecadas e leves são veiculadas pelo ar e inaladas pelos seres humanos quando respiram. Uma vez inaladas, as partículas são aprisionadas pelo muco que reveste os epitélios das vias aéreas e dos pulmões. Elas se reidratam, liberando as proteínas antigênicas (Parham 2001). Então, esses antígenos são transportados as células apresentadoras de antígenos na mucosa.

Os antígenos são processados e apresentados por elas para as células TCD-4, estimulando uma resposta TH2 que conduz a produção de IgE e sua ligação aos mastócitos. Os antígenos protéicos solúveis são mais eficientemente liberados pelas partículas e penetram na mucosa (Diicbusp 2003). Uma proporção substancial dos alérgenos são as proteases, é provável que suas atividades enzimáticas facilitem a degradação da partícula, a liberação do alérgeno e a geração de peptídeos que estimulam as células TH2.

O principal alérgeno responsável por mais de 20% das alergias na população humana da América do Norte é a cisteína protease derivada do *Dermatophagoides pteronyssinus* (Ácaro). Acredita-se que os avanços nos sistemas de calefação e de resfriamento de casas, de escritórios e de outras instalações sejam responsáveis pela prevalência dessa alergia, pois fornecem um

ambiente que estimula o crescimento do *Dermatophagoides pteronyssinus* e o ressecamento de suas fezes. As correntes de ar criadas pelos sistemas de circulação forçada, pelo ar condicionado e pelo aspirador de pó ajudam a mover as partículas no ar, onde serão inspiradas pelas pessoas do local (Bellou 2003).
Figura 4.

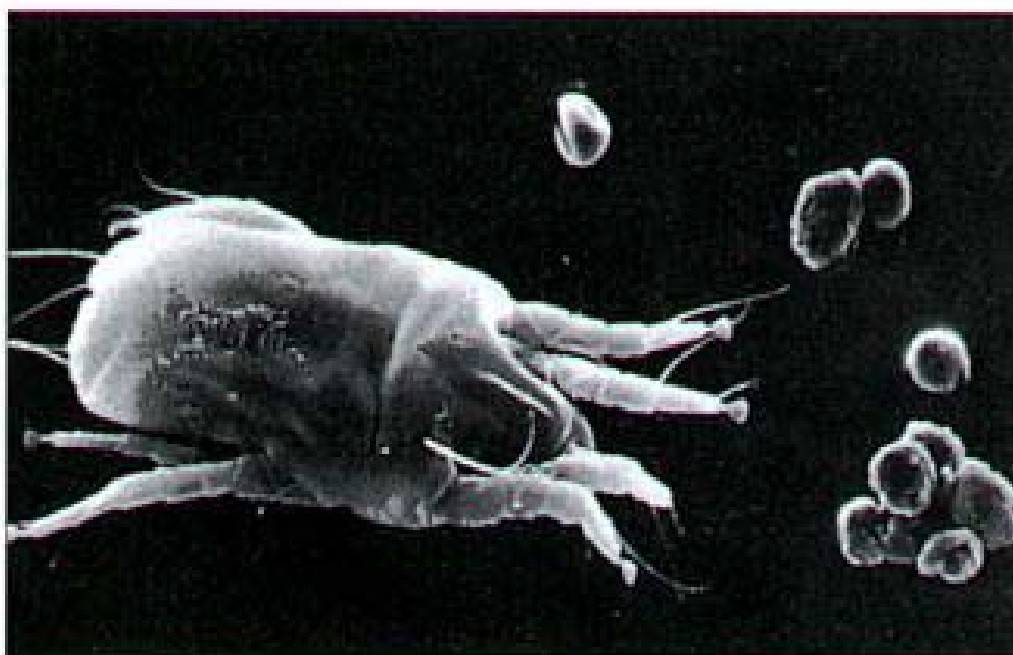


Figura 4. Mostra um ácaro e seus excrementos que em geral provocam alérgicas atópicas. Fonte: Roitt *et al* 1999

A cisteína protease do *Dermatophagoides pteronyssinus* está relacionada com a protease papaína, que provem do mamão e é usada em culinária como amaciante de carne. O trabalhador envolvido na produção comercial de papaína torna -se alérgico á enzima, um exemplo de doença imunológica ocupacional (Janeway *et al* 2000).

De modo similar, a protease subtilisina, o componente biológico de alguns detergentes de lavanderia, causa alergia em funcionários desse ambiente de trabalho (Binotti *et al* 2001). A quimopapaína, uma protease relacionada a papaína, é usada em medicina para degradar os discos intervertebrais em pacientes com ciática. Uma complicação rara desse procedimento afeta os pacientes que são sensibilizados a quimiopapaína; eles sofrem uma resposta alérgica sistêmica aguda a enzima podendo causar choque anafilático (Parham 2001).

7. As fases da Hipersensibilidade do Tipo I

Fase imediata e Tardia.

As reações de hipersensibilidade tipo I podem ser divididas em dois estágios, ambos resultante da ligação cruzada dos anticorpos IgE mediada por alérgeno, nos mastócitos e basófilos. O primeiro estágio é denominado reação imediata, que ocorre em poucos minutos após o encontro com o alérgeno, essa reação é causada pela liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos e basófilos, tendo como consequência dilatação capilar e aumento da permeabilidade vascular, grande concentração de eritrócitos e de líquido no local do alérgeno, resultando nas manifestações clínicas iniciais das reações locais e sistêmicas de tipo I (Sharon *et al* 2000).

O segundo estágio ocorre após a reação imediata, sendo denominada reação de fase tardia. Essa reação, que se manifesta dentro de várias horas após o contato com o alérgeno, é causada por citocinas, incluindo quimiocinas, e outros fatores quimiotáticos no local de encontro do alérgeno (Miranet 2003).

Entre as células recrutadas encontram-se os linfócitos TH2 e B ativados alérgenos-específicos, as células TH2 ativadas, que por sua vez secretam citocinas promovendo a desgranulação induzidas por alérgenos dos mastócitos e basófilos recrutados, e a interleucina 5, que promove a ativação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos recrutados (SBI 2003). Os eosinófilos são particularmente importantes na reação de fase tardia. A proteína básica principal e outras proteínas catiônicas liberadas pelos eosinófilos ativados provoca lesão do tecido e nervos locais. Figura 5.

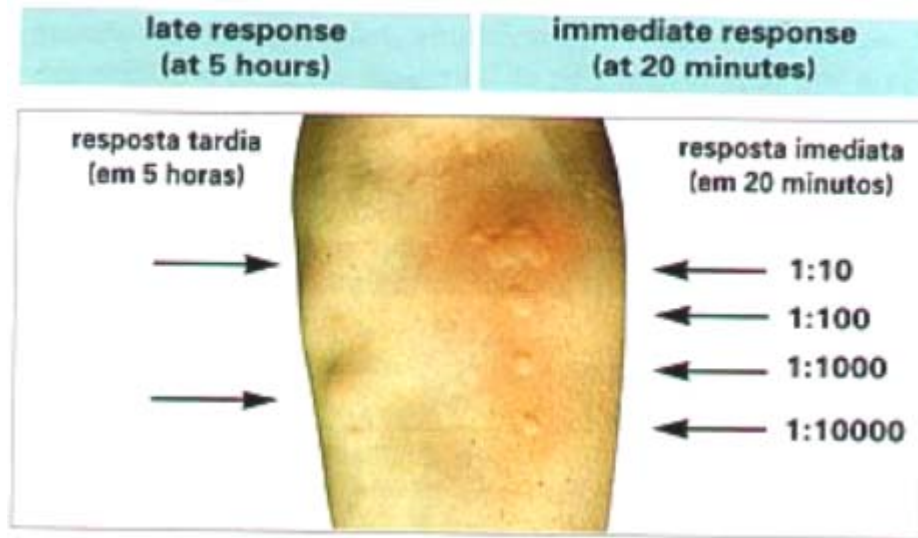


Figura 5.0. A figura apresenta a reação imediata e tardia do Tipo I.
Fonte: Roitt *et al* 1999.

8. Reação Cruzada

A desgranulação mediada pela IgE começa quando um alérgeno faz ligação cruzada com uma IgE ligada ou fixada ao receptor Fc na superfície de um mastócito ou um basófilo. Somente a ligação da IgE ao receptor FCεRI, aparentemente não tem efeito em uma célula-alvo. Apenas após ocorrer a ligação cruzada pelo alérgeno ao complexo IgE-receptor é que a desgranulação se inicia (Goldsby *et al* 2002).

A importância da ligação cruzada é indicada pela incapacidade dos alérgenos monovalentes, que não conseguem se ligar de maneira cruzada à IgE fixada e deflagram a desgranulação (Roitt *et al* 1999).

Pesquisas experimentais sobre os complexos alérgenos da IgE pré-formada nos quais a proporção entre a IgE e o alérgeno foram cuidadosamente monitoradas, revelam que os complexos que possuíam razão IgE:alérgeno de 1:2 não induziam a desgranulação e promoviam a ligação cruzada dos receptores (Goldsby *et al* 2002).

Outros experimentos revelaram que é, realmente, a ligação cruzada de duas ou mais moléculas de FCεRI- com a IgE ligada ou não, que é essencial para a desgranulação. Embora a ligação cruzada seja normalmente efetuada pela interação da IgE fixada com um alérgeno bivalente ou multivalente, a ligação

cruzada também pode ser efetuada por diversos meios experimentais que ignoram a necessidade do alérgeno e, em alguns casos, até mesmo da IgE (Sharon *et al* 2000).

9. Mediadores da Reação Imediata

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade tipo I estão relacionadas aos efeitos biológicos dos mediadores que são liberados durante a desgranulação dos mastócitos e basófilos (Janeway *et al* 2000).

Estes mediadores são agentes farmacologicamente ativos que agem nos tecidos locais e nas populações de células efetoras secundárias, incluindo eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, monócitos, e plaquetas. Assim, os mediadores servem como um mecanismo efetor de amplificação terminal, tanto quanto o sistema complemento serve como um amplificador da interação antígeno-anticorpo (Patorarte 2003).

Quando os mediadores são gerados em resposta a uma infecção parasitária, eles iniciam um processo de defesa benéfico. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular são os resultados da liberação de mediadores e causam um influxo de plasma e células inflamatórias para atacarem o patógeno (Udesc 2003).

Por outro lado, o mediador liberado induzido por antígenos inadequados, tais como os alérgenos, resulta no desnecessário aumento da permeabilidade vascular e na inflamação, cujos efeitos prejudiciais excedem quaisquer efeitos benéficos (Janeway *et al* 2000).

Os mediadores podem ser classificados como mediador primário ou mediador secundário. Sendo os primários produzidos antes da desgranulação e armazenados nos grânulos. Os mediadores primários mais significantes são as histaminas, proteases, fator quimiotático de eosinófilos, de neutrófilo e heparina (Goldsby *et al* 2002). Os secundários são sintetizados após a ativação da célula-alvo, liberados pela degradação dos fosfolipídeos de membrana, durante o processo de desgranulação. Os principais mediadores secundários incluem o fator de ativação

de plaquetas, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina e várias citocinas (Goldsby *et al* 2002).

A histamina, que é formada pela descarboxilação do aminoácido histidina, é o principal componente dos grânulos dos mastócitos, participando com cerca de 10% do peso dos grânulos. Como ela é armazenada pré-formada nos grânulos, seus efeitos biológicos são observados dentro de minutos após a ativação dos mastócitos (Roitt *et al* 1999). Uma vez que os grânulos são liberados pelos mastócitos, a histamina inicialmente se liga aos receptores específicos nas várias células-alvo.

Três tipos de receptores de histamina designados de H1, H2 e H3, foram identificados; estes receptores têm diferentes distribuições tissulares e medeiam os diferentes efeitos quando eles se ligam à histamina. A maioria dos efeitos biológicos da histamina nas reações alérgicas é mediada pela ligação da histamina aos receptores H1 (Binotti *et al* 2001). Esta ligação induz a contração dos músculos lisos do intestino e dos brônquios, aumentando a permeabilidade das vênulas e a secreção de muco pelas células caliciformes. A interação da histamina com os receptores H2 aumenta a vasopermeabilidade e a dilatação estimula as glândulas exócrinas. A ligação da histamina aos receptores H2 dos mastócitos e basófilos suprime a desgranulação; assim a histamina exerce uma retroalimentação negativa na liberação dos mediadores (Roitt *et al* 1999).

Como mediadores secundários, os leucotrienos e as prostaglandinas não são formados até que os mastócitos sofram a desgranulação e a degradação enzimática dos fosfolípidos da membrana plasmática. Uma cascata enzimática resultante gera as prostaglandinas e os leucotrienos (Goldsby *et al* 2002). Entretanto, este processo leva muito mais tempo para que seus efeitos biológicos se tornem aparentes. No entanto, os efeitos destes mediadores são muito mais pronunciados e duram muito mais tempo do que aqueles da histamina; os leucotrienos medeiam a broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e a produção de muco (Binotti *et al* 2001).

A prostaglandina causa broncoconstrição; a contração dos músculos lisos dos brônquios e da traquéia humana parece ser mediada pela histamina, mas dentro de 30 a 60 segundos (Ratiopharm 2003). Uma contração posterior é mediada pelos

leucotrienos e prostaglandinas, sendo ativos em níveis nanomolares, os leucotrienos são até 1.000 vezes mais potentes como broncoconstritores do que a histamina, e são também potentes estimulantes da permeabilidade vascular e da secreção de muco. Em humanos, acredita-se que os leucotrienos contribuem para o broncoespasmo prolongado e o acúmulo de muco observados nos asmáticos (Janeway *et al* 2000).

A complexidade da reação do tipo I é corroborada pela variedade das citocinas liberadas pelos mastócitos e eosinófilos. Algumas dessas células podem contribuir para as manifestações clínicas da hipersensibilidade imediata; os mastócitos humanos secretam as IL-4, IL-5, IL-6, e o TNF α (SBI 2003). Estas citocinas alteram o microambiente local conduzindo ao recrutamento das células inflamatórias tais como os neutrófilos e os eosinófilos. As IL-4 aumentam a produção de IgE pelas células B, e a IL-5 é especialmente importante no recrutamento a na ativação dos eosinófilos (Miranet 2003).

As elevadas concentrações de TNF α , secretadas pelos mastócitos podem contribuir para o choque na anafilaxia sistêmica. Este efeito pode ser semelhante ao papel do TNF α no choque séptico bacteriano e na síndrome do choque tóxico.

10. Reações Locais e Sistêmicas de Tipo I

As reações de hipersensibilidade imediata acontecem em sua maioria, no local de entrada do alérgeno no organismo, podendo ser local ou sistêmica (Roitt *et al* 1999). Entretanto, algumas pessoas podem ter uma anormalidade denominada atopia uma predisposição hereditária ao desenvolvimento das reações de hipersensibilidade do tipo I, contra os antígenos ambientais comuns (Benjamini *et al* 2000).

As atopias geralmente são caracterizadas por reações locais que ocorrem no sítio de entrada do alérgeno no corpo, isto é, em superfícies mucosas ou em linfonodos locais, acarretando algumas síndromes locais como a febre do feno, também denominada Rinite alérgica, em que os alérgenos consistem em geral, de componentes de pólen de gramíneas ou de árvores (Janeway *et al* 1999).

A interação do alérgeno com anticorpos IgE complementares ligados a mastócitos ocorre na submucosa nasal e nos tecidos da conjuntiva, produzindo espirros, secreção de muco, prurido e lacrimejamento dos olhos; os pruridos ocorrentes provêm de uma estimulação das terminações nervosas por histamina (Ratiopham 2003). O gráfico abaixo exemplifica a relação da IgE com desenvolvimento de atopias.

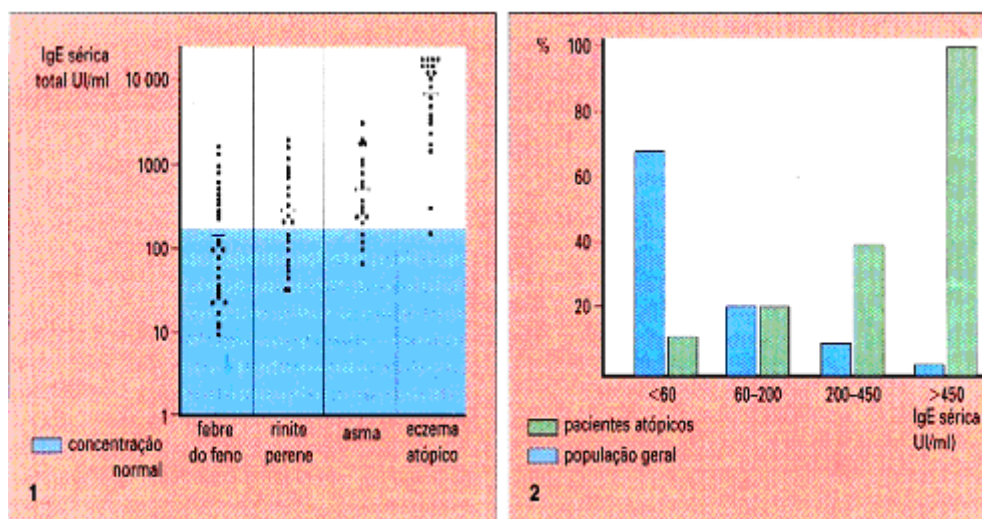


Figura 6. O gráfico 1-representa a concentração de IgE, indicando um aumento de pacientes com eczema atópico. No gráfico 2- mostra que quanto mais alto os níveis de IgE maior a probabilidade de atopias. Fonte: Roitt et al 1999

Na asma que é a principal atopia- os alérgenos são inalados e freqüentemente constituídos por pólenes, pêlos de animais e fezes de ácaros de poeira. A interação do alérgeno com IgE complementares ligados a mastócitos ocorre na submucosa das vias aéreas, resultando em um aumento da secreção de muco, tosse e constrição das vias aéreas, com conseqüente dificuldade na respiração (Nagura & Gershwin 2002).

Na reação alérgica provocada por inseto, os alérgenos penetram através da pele, como nas picadas de mosquitos e ferroadas de abelhas. A interação do alérgeno com o anticorpo IgE ligado a mastócitos ocorre na pele e como conseqüência, produz a reação inflamatória originando edemas. Em decorrência do acúmulo de líquido no local do alérgeno- circundada por uma faixa de vermelhidão ou rubor, causada pela dilatação dos capilares com o acúmulo de eritrócitos, essa resposta é denominada reação de pápula e eritema, em que a

pápula refere-se a área intumescida, e o eritema a margem de vermelhidão (Sharon 2000).

Alergias a alimentos e drogas em sua maioria não são provocadas por alimentos exóticos como perdizes e tâmaras, mas sim por aqueles que fazem parte da nossa dieta diária como ovos, leite, trigo entre outros alimentos comuns. Isso se deve pelo fato de quanto mais proteína tiver o alimento, maiores são as chances de desencadear uma reação alérgica, pois na hora da digestão, as moléculas de proteínas são mais difíceis de serem “quebradas”, podendo às vezes entrar por inteiro na corrente sanguínea, o que leva as células do sistema imunológico confundirem essas moléculas com corpos estranhos, como vírus e bactérias, conseqüentemente acabam atacando essas proteínas provocando uma reação alérgica no organismo (Goldsby *et al* 2002).

A interação do alérgeno com anticorpos IgE complementares ligados a mastócitos ocorre na submucosa do intestino, resultando em acúmulo de líquido, peristaltismo com cólicas, vômitos e diarreia. Os alérgenos alimentares também podem atravessar o epitélio intestinal e difundir-se através do sangue para outras áreas do corpo, onde podem agir com IgE ligada a mastócitos, produzindo reações do tipo imediato (Natura & Gershwin 2002).

Os sintomas mais comuns consistem em erupções cutâneas, como urticária e eczema; alguns alérgenos alimentares causam erupções cutâneas sem qualquer sintoma gastrointestinal. A fotografia seguinte mostra eczemas de uma atopia.



Figura 7. Eczema atópicos em fase tardia. Fonte: Roitt *et al* 1999.

Os pulmões constituem outro local para o qual pode ocorrer difusão de alérgenos alimentares, podendo desencadear uma crise asmática (Sharon 2000). As reações sistêmicas do tipo imediato, podem ser generalizadas, em alguns casos afetar múltiplos locais do organismo.

Essas reações sistêmicas do tipo I são deflagradas pela interação do alérgeno com IgE ligados a mastócitos e basófilos em muitos tecidos e no sangue, com desgranulação subsequente dessas células (Nagura & Gershwin 2002). A conseqüente inflamação generalizada resulta em dilatação capilar, com aumento da permeabilidade vascular provocando com freqüência edemas dos lábios, da língua e da laringe, dificultando a deglutição e a respiração.

A contração da musculatura lisa nos pulmões resulta em constrição das vias aéreas, impedindo ainda mais a respiração resultando em um aumento da relação entre dióxido de carbono e oxigênio no sangue (Udesc 2003). Esse processo pode levar à perda da consciência devido a um suprimento inadequado de oxigênio para o cérebro, a dilatação disseminada dos capilares e dos vasos sangüíneos de maior calibre provoca uma queda da pressão arterial, e a ocorrência de uma queda drástica na pressão arterial é freqüentemente fatal. Essa reação é denominada como choque anafilático (Bellou *et al* 2003).

Sendo importante entender que anafilaxia e reação anafilatóide não são a mesma resposta imune, pois a reação anafilatóide é uma reação sistêmica clinicamente semelhante à anafilaxia, mas que não é causada por resposta imune mediada por IgE (Udesc 2003).

Estudos recentes indicam que as deficiências de células T estão associadas com atopias, pois pacientes com eczema atópico, apresentam números reduzidos de células TCD8+ e uma imunidade celular reduzida, observada *in vitro* (Hanf *et al* 2003).

A anafilaxia e a reação anafilatóide em geral são imediatas e ocorrem em 30 minutos após a exposição ao agente causal; mas em alguns casos pode surgir depois de uma hora ou mais. Vários fatores podem influenciar a incidência de anafilaxia, incluindo histórias de atopias subjacentes, vias de administração do antígeno ou agente causador e idade e sexo do paciente (SBI 2003). A fotografia mostra uma reação anafilática causada por picada de inseto em uma mulher.



Figura 8. Reação anafilática causada por picada de inseto. Fonte: Roitt *et al* 1999.

Essas reações sistêmicas do tipo I, ocorrem em indivíduos hipersensíveis em resposta a alérgenos que são injetados diretamente no sangue, ou que se difundem de seu local de entrada para outra área do corpo através da circulação. As imunoglobulinas de classe E são sintetizadas pelas células plasmáticas localizadas nos linfonodos, que drenam o sítio de entrada do antígeno nos sítios de reações alérgicas pelas células plasmáticas derivadas dos centros germinativos que se desenvolvem nos tecidos inflamados (Janeway *et al* 2000).

11. Fatores genéticos que predisõem a Hipersensibilidade do Tipo I

Estima-se que 40% da população ocidental possuem uma tendência exagerada a produzir IgE a uma ampla variedade de alérgenos ambientais comuns; proporcionando a elas atopias, que parece ser influenciada por vários loci genéticos (Sharon 2000). A probabilidade de um indivíduo tornar-se atópico é baixa quando ambos os pais não são, intermediária se um dos progenitores for e elevada se ambos forem atópicos. Os indivíduos atópicos têm níveis totais mais

elevados de IgE na circulação e níveis mais elevados de eosinófilos que as pessoas normais (Janeway *et al* 2000).

Estudos de famílias atópicas sugerem que o loci nos cromossomos 11q e 5q podem ser importantes para determinar a presença de atopias, uma vez que genes candidatos que podem afetar as respostas de IgE são encontrados nessas regiões. O gene candidato no cromossomo 11 codifica a subunidade β do receptor de IgE de alta afinidade, ao passo que no cromossomo 5 há um grupo de genes intimamente ligados que incluem aqueles para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (Nagura & Gershwin 2002).

Estas citocinas são importantes na mudança de isotipo para IgE, na sobrevivência dos eosinófilos e na proliferação dos mastócitos; particularmente há uma variação genética hereditária na região do promotor de gene da IL-4 associada com níveis elevados de IgE em indivíduos atópicos; o promotor variante dirige um aumento na expressão de um gene repórter em sistemas experimentais (Hanf 2003).

Um outro tipo de variação hereditária nas respostas de IgE está ligado a região MHC de classe II, que afeta as respostas a alérgeno específico; a produção específica de IgE a alérgenos individuais, está associada ao alelo HLA de classe II que possui um controle genético no cromossomo 6, e particularmente de MHC:Peptídeo que pode favorecer uma resposta de TH2. Um exemplo, é a resposta de IgE a vários alérgenos do pólen de *Artemisia* que estão relacionados com o alelo MHC II DRB1*1501 (Janeway *et al* 2000). Assim, muitos indivíduos são geralmente predispostos a produzir respostas TH2 e especificamente predispostos a responder a alguns alérgenos mais do que outro; entretanto alergias a drogas comuns como penicilina não mostram associação com o MHCII, ou com presença e ausência de atopias (Natura & Gershwin 2002).

Há evidências de que um estado de atopia e a suscetibilidade associada a asma, rinite e eczema, podem ser determinados por diferentes genes em diferentes populações. Associações genéticas encontradas em um grupo de pacientes freqüentemente não têm sido confirmadas em pacientes de origens étnicas. Alguns genes afetam poucos aspectos particulares da doença alérgica. Como na asma

existem evidências de que diferentes genes afetam pelo menos três aspectos de fenótipo da doença-a produção de IgE, a resposta inflamatória e a resposta clínica-a diferentes tipos de tratamento (Diicbusp 2003).

12. Testes que detectam as alergias

Para que haja uma detecção mais eficaz da hipersensibilidade do tipo I, são realizados testes com a finalidade de determinar o alérgeno ou aqueles que desencadeiam as reações alérgicas em determinados pacientes (Binotti *et al* 2001). Um dos mais utilizados são os testes cutâneos, que determinam a capacidade de diferentes alérgenos de produzirem uma reação de pápula e eritema do tipo I em pacientes predispostos. Pequenas doses de vários alérgenos suspeitos são injetadas separadamente através de punções na pele do paciente, geralmente no antebraço.

Se a pessoa tiver IgE ligada a mastócitos, específicos contra um dos alérgenos, o local irá desenvolver, dentro de minutos, uma reação de pápula e eritema semelhante a uma picada de inseto (Janeway *et al* 2000). A figura mostra o teste cutâneo.

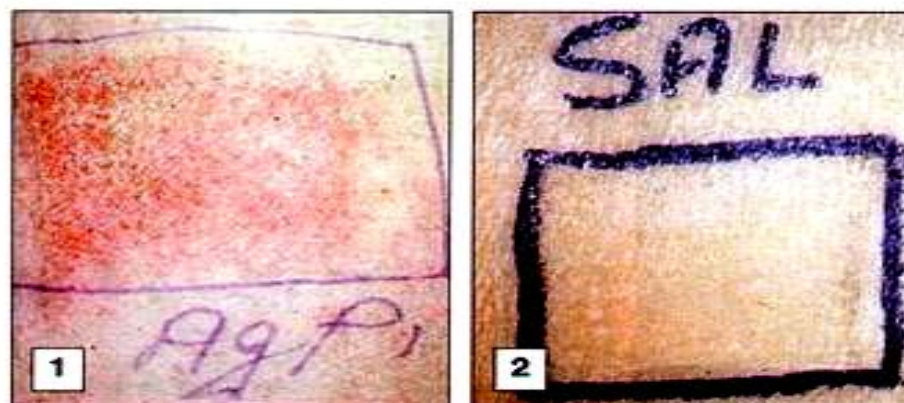


Figura 9. A fotografia mostra o teste cutâneo que detecta a de hipersensibilidade Tipo I. Fonte: Goldsby *et al* 2002.

Há um outro teste o radioalergoadsrvente ou (RAST), que mede o nível sérico de IgE específico contra determinado componente alergênico no paciente. Nesse imunoensaio, discos de papel, cada um recoberto com um componente

alergênico suspeito, são imersos no soro do paciente para permitir a ligação de qualquer anticorpo alérgeno-específico referente ao 1º disco (Sharon *et al* 1998).

Após lavagem dos anticorpos não ligados, o número de IgE é determinada mediante tratamento com anti-IgE humanas marcados produzidos em coelhos, 2º anticorpo, remoção dos anticorpos anti-IgE não ligados por lavagem e determinação da quantidade de marcador. Originalmente, utilizava-se o 2º anticorpo marcado com isótopo radioativo; o Rast é utilizado sempre que for impossível efetuar um teste cutâneo devido à lesão da pele ou outras razões (Janeway *et al* 2000). A figura abaixo apresenta um modelo do teste Radioalergoadsorvente.

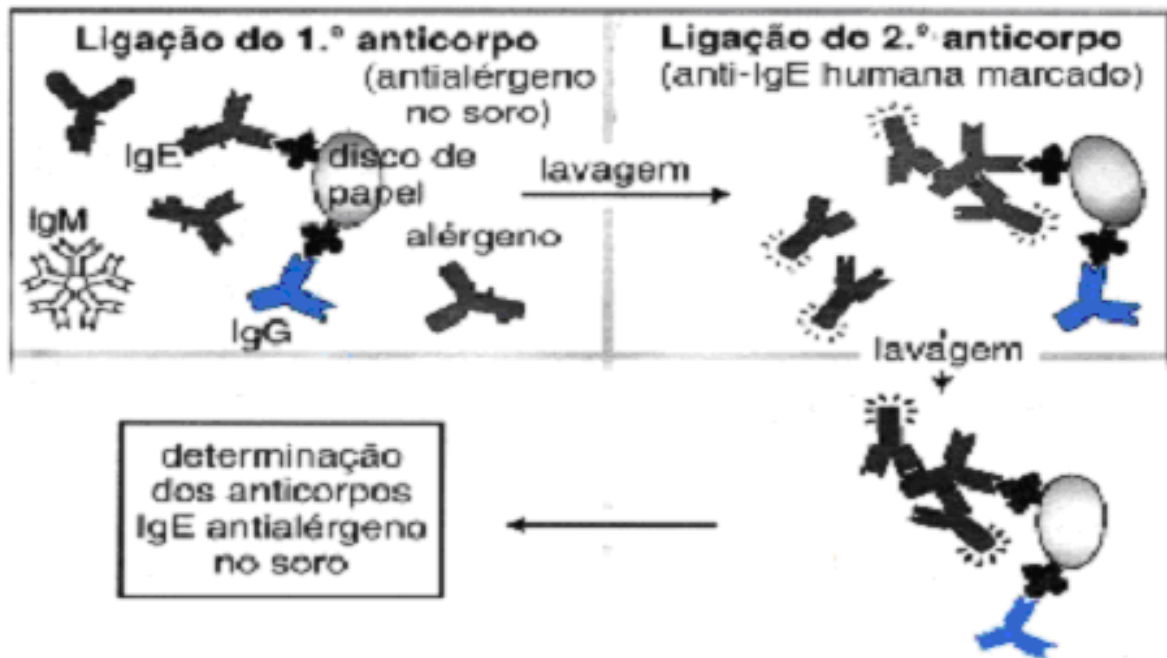


Figura 10. Modelo do teste Radioalergoadsorvente (RAST). Fonte: Sharon 2000.

13. Terapia para a hipersensibilidade Tipo I

As estratégias atuais usadas para o tratamento da alergia têm como objetivo a prevenção ou melhora dos sintomas; os tratamentos incluídos são – a prevenção, que consiste em evitar o alérgeno. Em alguns casos como na asma, isso pode ser feito ao se desfazer de um animal de estimação; no caso de febre do

feno, o paciente pode mudar-se para uma região de clima diferente, evitando assim o pólen agressor (Janeway *et al* 2000).

A terapia com a hipossensibilização ao alérgeno agressor, que algumas vezes, pode ser efetuada através de injeções repetidas de doses crescentes de alérgeno ou de altas doses de peptídeos sintéticos que representam epítomos imunodominantes de células T no alérgeno. Acredita-se que esses tratamentos atuam através de vários mecanismos, incluindo terapia com alérgenos injetados em doses mais altas e por uma via diferente resulta na ativação de células TH1, mais do que na TH2, cujas citocinas produzidas induzem as células B a anticorpos IgE (Sharon 2000). Esse anticorpo espalha-se nos tecidos e ligam-se ao alérgeno, resultando em fagocitose dos complexos alérgenos –IgG. Isso impede a ligação do alérgeno aos anticorpos IgE complementares sobre os mastócitos, bloqueando, assim, a desgranulação dessas células; em seguida os anticorpos IgG são denominados bloqueadores (Scronferneker & Pohlmann 1998).

O peptídeo sintético injetado pode interagir diretamente com células TH2 alérgeno-específicas; essa interação na ausência de sinais co-estimuladores fornecidos pelas APC- anergiza as células TH2 alérgeno-específicas, tornando-as tolerantes ao alérgeno e, portanto, incapazes de auxiliar as células B alérgeno-específicas (Sharon 2000).

Os componentes anti-histamínicos atuam através de sua ligação a receptores de histamina da superfície celular, impedindo a ligação da histamina. Há também as drogas de estabilização dos mastócitos e basófilos, que inibem a desgranulação de ambas as células. Algumas dessas drogas atuam ao aumentar os níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico, um inibidor da desgranulação (Sharon 2000). Outra utilizada são os agentes antiinflamatórios gerais, que são eficazes contra as reações tanto imediatas quanto tardias, sendo mais utilizado nas reações crônicas tipo I, como a asma (Diisbusp 2003). Essas drogas incluem os hormônios corticosteróides, bem como os inibidores da prostaglandina-sintetase, que impedem a produção de prostaglandinas pelos mastócitos.

CONCLUSÃO

A hipersensibilidade do Tipo I é dividida entre alergias atópicas e as anafilaxias, ambas são doenças alérgicas; porém suas reações são desencadeadas de formas distintas. Assim, as respostas alérgicas são diferentemente desenvolvidas nos organismos.

Ao contrário do que se pensa, as alergias podem ser desencadeadas por vários fatores e não somente por alérgenos como pólen e fezes de ácaros de poeira domiciliar. Várias são as evidências que indicam a hereditariedade genética como a causa mais acentuada a desenvolver doenças alérgicas explicando assim, o porquê de alguns organismos reagirem ao mesmo antígeno com produção de IgE, e outros não. A genética é o principal fator envolvido no surgimento das atopias, em especial a asma.

Outros fatores também são responsáveis pelo aparecimento das doenças alérgicas; como dose, via de administração e número de exposição a alérgenos, pois algumas pessoas são mais suscetíveis a determinado antígeno em relação a outras. Outro fator importante é a tendência a produzir IgE, tendo um nível de IgE-sérica constantemente alto, deficiência das células T, infecção viral no trato respiratório superior, o que estimula o desenvolvimento de asma.

A poluição ambiental, é considerado um fator a mais no surgimento de crises alérgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLOU, A. M, KAAKAI, J. S, KORWIN, H, VAUTRIN, J. D. M, BOLLAERT, P.E, & HENRI, L. *SPECTRUM OF SHARP ALLERGIC DISEASES IN A DEPARTMENT OF EMERGENCY*. DEPARTMENT OF EMERGENCY. Sep.2003, vol 15. cap. 4, p. 341-370.

BENJAMINI, COICO. R & SUNSHINE, G. *IMUNOLOGIA*. 2ª ed, Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 2000. P669.

BINOTTI, RAQUEL.S, MUNIZ, JOÃO.R, PASCHOAL, ILMA. And *et al*. *MITES OF HOUSE POWDER IN BRAZIL*. A logged bibliography.Mem.Inst. Oswaldo Cruz, Nov 2001, vol.96, Nº 08, p. 1177-1184.

DIICBUSP. *BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE SIGNALING THROUGH TOLL-LIKE RECEPTOR –4 SUPPRESSES ASTHMA-LIKE RESPONSES VIA NITRIC OXIDE SYNTHASE 2 ACTIVITY*. Disponível em:<<http://www.Jimmunol.org.htm>>. Acesso em 02 de Setembro de 2003.

GOLDSBY, R.A, KINDT, T.J & OSBORNE, B. A. KUBY. *IMUNOLOGIA*. 4ª ed, Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2002. P662.

HANF, G. GRUTZKAU, A., SEYBOLD, J. & KUNKEI, G. *ASTHMA OF ALLERGY NEUROTROPIN EOSINOPHILIS*. I PRACTICE MEDICINE AND ALERGIA EXPERIMENTAL. May.2003, vol.33, cap 5, p. 649-660.

JANEWAY, C.A, TRAVES, P. WALPORT, M & CAPRA, J. D. *IMUNOLOGIA* 4ª ed, Editora Artemed, Porto Alegre, 1999. P634.

MIRANET. SAIBA MAIS SOBRE ALERGIA. Disponível em: <<http://www.miranet.com.br/medicina/alergia.htm>>. Acesso em 28 de Setembro de 2003.

NAGURA, S. M & GERSEHWIN, M. E. *SEGREDOS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA*. 1ªed, Editora Artemed, Porto Alegre, 2002. P572.

PARHAM, P. *O SISTEMA IMUNE*. Trad. Ane Rose Bolner. 4ªed, Editora Artemed, Porto Alegre, 2001. P655.

PATOARTE. *AS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADES*. Disponível em: <<http://www.usp.br/fo/lido/patoarteinfl10D.htm>>. Acesso em 10 de Setembro de 2003.

RATIOPHAM. *HIPERSENSIBILIDADE A MÚLTIPLOS FÁRMACOS*. Disponível em: <<http://www.lusomed.sapo.pt/Xn90/399316.htm>>. Acesso em 06 de Setembro de 2003.

REEDBUSINESS. *ALLERGEN CONTROL*. Disponível em: <<http://www.reedbusiness.co.Uk>>. Acesso em 08 de Setembro de 2003.

ROITT, I. BROSTOFF, J & MALE, D. *IMUNOLOGIA*. 5ªed, Editora Malone LTDA, 1999. P423

SBI. *SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA*. Disponível em: <<http://www.sbi.org.br.htm>>. Acesso em 10 de Setembro de 2003.

SHARON, J. *IMUNOLOGIA BÁSICA*. Trad. Patrícia Josephine Voeux. 2ª ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000. P227.

SPALDING, S, M. WALD, V. And BERND, L.A.G. IGE- *SÉRICA TOTAL EM ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS NA CIDADE DE PORTO ALEGRE*. Ver. Assoc.Medic.Brás, Jun 2000, Vol.46, N°02, p.93-97.

SROFERNEKER, M. L & PAHLMN, P.R. *IMUNOLOGIA BASICA E APLICADA*. 1ª ed, Editora Sagra-Luzzato, Porto Alegre, 1998. P578.

UDESC. Universidade de Santa Catarina. *ESTUDO DE CHOQUE ANAFILÁTICO*. Disponível em:<<http://www.cidasc.sc.gov.br/ArtigoVeran.htm>>. Acesso em 03 de Julho de 2003.

WHAIT, R.R, OSHIRO, T. M, ITAMI, D. M et al. *PRODUCTION and CHARACTERIZATION OF MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST A SUUM OF ALLERGENIC COMPONENT ASCARIS*. Braz J Med Biol Rez, 2001, vol.34, nº08, p.1033-1036.